Aus der Medizinischen Abteilung
des Städtischen Allerheiligen-Hospitals zu Breslau.
(Primärarzt: Professor Dr. W. Ercklentz.)

Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei Lebererkrankungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

bei der

Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von

Alexander Kaffler,
Arzt.

Breslau 1925.
Druck von R. Nischkowsky.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.

Berichterstatter: Professor Dr. Ercklentz.

Meinen lieben Eltern

Meinen lieben Eltern

Die Leber spielt im intermediären Stoffwechsel des menschlichen Organismus eine hervorragende Rolle, indem sie nicht nur die zu ihr durch das Blut gelangenden Stoffe derartig umwandelt, daß sie für den menschlichen Körper brauchbar werden, sondern auch, indem sie als Vorratskammer, als Ablagerungsstätte dieser Stoffe dient, welche sie je nach Bedarf an den Körper abgibt. Hierbei handelt es sich vorzüglich um die Kohlehydrate und die Fette, weniger um das Eiweiß. Am meisten interessiert hier die Verwertung der Kohlehydrate, im besonderen die Verwertung des Glykogens in der Leber. Das Glykogen, mit der chemischen Formel $(C_6H_{10}O_5)$ n, welches ein feines, weißes, amorphes, geruch- und geschmackloses Pulver darstellt, findet sich besonders nach reichlicher kohlehydrathaltiger Ernährung in den Leberzellen in amorphen Massen abgelagert. Die Kohlehydrate unserer Nahrung stellen unter normalen Verhältnissen unzweifelhaft die wichtigste Quelle für das Glykogen des Körpers dar, und zwar in der Weise, daß die Kohlehydrate vorher in Monosaccharide umgewandelt werden: Dextrose, Laevulose, Galaktose. Nur aus diesen ist die Leberzelle imstande, Glykogen zu bilden. In neuerer Zeit ist jedoch erwiesen, daß auch Eiweißstoffe und Fette für die Glykogenbildung in Betracht kommen. Das Glykogen der Leber wird über die Zwischenprodukte Dextrin, Maltose und Isomaltose in Traubenzucker umgewandelt und allmählich dem Blut zugeführt. Die Bedeutung der Glykogenbildung in der Leber liegt also auch darin, daß hierdurch eine zu reichliche Zufuhr von Zucker zu den Geweben verhütet wird. Diese bisherigen geschilderten Feststellungen verdankt die medizinische Wissenschaft dem genialen Claude Bernard, dessen Forschungen auf diesem Gebiete bahnbrechend und umsomehr anzuerkennen sind, als seine Ansichten in der damaligen Zeit stark bekämpft wurden und im krassen Gegen-

satz zu den bisherigen Arbeiten standen. Hinzukommt, daß die Bearbeitung dieses Gebietes noch dadurch erheblich erschwert war, daß die Chemie der Kohlehydrate zu den Lebzeiten Claude Bernard's arg vernachlässigt war und in den Anfangsstadien stand. Die Leistungen dieses großen Physiologen erfüllen uns immer mehr mit höherer Bewunderung, wenn wir daran denken, daß seine Anschauungen, die dann von O. Minkowski bedeutend erweitert wurden, noch heute maßgebend sind. Claude Bernard stellte fest, daß das Lebervenenblut ungefähr 0,5—2,0 % (Fischler) Traubenzucker enthält, gleichviel, welche Nahrung zugeführt wurde, wie es seine hervorragenden, allgemein bekannten Versuche beweisen, die infolgedessen einer Schilderung nicht bedürfen. Eine breitere Grundlage findet seine Lehre in der Erkennung der nervösen Beziehungen, die die Lebertätigkeit zum Zentralnervensystem hat. Die Zuckerbildung in der Leber wird angeregt durch das sogenannte Zuckerzentrum in der Medulla oblongata: Stich in den Boden des vierten Ventrikels, Claude Bernard's Piquûre, verursacht durch Reizung dieses Zentrums gesteigerte Zuckermobilisation in der Leber, mit Erhöhung des Blutzuckergehaltes und damit Glykosurie. Claude Bernard's Feststellungen fanden ihre Bestätigung durch C. Eckard[1]). Die Umwandlung des Glykogens in der Leber zu Traubenzucker beruht auf einer Lebenstätigkeit der Leberzelle und geschieht durch ein Ferment, welches von der Leberzelle gebildet wird. Daß wir eine Betätigung von Bakterien dabei ausschließen können, beweist uns Salkowski[2]) anläßlich eines Vortrages, den er in der Berliner Physiologischen Gesellschaft im Jahre 1890 hielt. Er ging davon aus, daß wässriges Chloroform in einer Verdünnung von 5 ccm auf 1000 ccm nicht nur entwicklungshemmende, sondern direkt desinfizierende Wirkungen hat, nachgewiesen an Choleravibrionen und Milzbrandbazillen. Hinzukommt, daß sich diese Eigenschaft des Chloroforms „mit großer chemischer Indifferenz und Leichtflüssigkeit" kombiniert. Salkowski zeigt dabei die Anwendbarkeit des Chloroforms auf dem Gebiete der Fermente, indem er nämlich dasselbe zum Aufsuchen von Fermenten in den Geweben benutzt. Die ersten Versuche wurden an der Hefe gemacht, und zwar tritt bei Anreicherung von Hefe mit Chloroformwasser keine Selbstgärung ein, sondern

es bildet sich eine ansehnliche Quantität linksdrehenden, gärungsfähigen Zuckers. Bei einem Kontrollversuch, bei dem die Hefe durch Erhitzen sterilisiert ist, findet vorher beschriebener Vorgang, soweit man mit Chloroform digeriert, nicht statt. Ähnliches stellte Salkowski bei Versuchen mit Lebersubstanz fest. Durch Zusatz von Chloroformwasser in der beschriebenen Verdünnung schaltete er jegliche Verunreinigung von Bakterien aus.

Daß die Leber tatsächlich beim Kohlehydratstoffwechsel ein integrierender Bestandteil ist, erhellt daraus, daß bei Leberexstirpation ein Verschwinden des Blutzuckers statthat und im weiteren Verlauf der Tod eintritt. So haben dies Moleschott[3]) und Johannes Müller[4]) an Fröschen bewiesen, desgleichen O. Minkowski[5]) an Gänsen. Die Tiere überlebten den Eingriff zwanzig Stunden. Das Blut war nach einer gewissen Zeit vollkommen zuckerfrei. Das gleiche stellten u. a. auch Tangl[6]) und Vanghan Harley[6]) fest, die die Aa. coeliaca und mesenterica und die Aorta oberhalb der Coeliaca unterbanden. Desgleichen fanden neuerdings F. C. Mann and T. B. Magath[7]) nach völliger Entfernung der Leber beim Säugetier (Hund) ein starkes progressives Sinken des Blutzuckers unter schweren Symptomen, besonders von Seiten des Zentralnervensystems; sie werden aber verhindert, oder beseitigt, wenn Traubenzucker in geeigneten Mengen intravenös zugeführt wird. Auch Melchior, Rosenthal und Licht-Breslau bestätigten auf dem Kongreß der inneren Medizin 1925 zu Wiesbaden oben Gesagtes. Einer Tatsache jedoch dürfen wir uns nicht verschließen, daß es auch eine Glykogenbildung ohne Mitwirkung der Leber gibt. Die besten Glykogenbildner für die Leber sind Dextrose und Laevulose. Es konnte nachgewiesen werden, daß bei Lebererkrankungen die Ausnutzung der Laevulose leidet, wie Strauß[8]) durch seine Laevuloseprobe es erhärten konnte. Nach Eingabe von 100 g Laevulose konnte Strauß bei 90 % der Leberkranken, bei 10 % der Lebergesunden eine alimentäre Laevuloserie beobachten. Strauß faßt seine Ergebnisse in einer Reihe verschiedener Lebererkrankungen zusammen und findet eine positive Probe in 80 % der Fälle bei Leberzirrhose, 70 % bei Icterus catarrhalis und syphiliticus. Entsprechend der Laevuloseprobe gibt R. Bauer[9]) eine Galaktoseprobe an und be-

schreibt 320 Fälle mit 100 % positivem Ausfall bei Icterus catarrhalis, Icterus infectiosus (Weil'sche Krankheit) und Laennec'scher Leberzirrhose. Bauer glaubt in dem Auftreten von alimentärer Galaktosurie ein Hilfsmittel zur Diagnose der Erkrankungen des Leberparenchyms zu haben. Matthes[10]) bestätigte diese Erfahrungen teilweise, indem er die Galaktoseprobe als positiv bezeichnet, bei Erkrankungen, die das ganze Leberparenchym treffen, wie Icterus catarrhalis, Phosphorvergiftung, Fettleber. Wie er jedoch beim katarrhalischen Icterus eine regelmäßige und starke Herabsetzung der Toleranz für Laevulose finden kann, bleibt unerklärlich.

Wenn wir in Vorhergehendem gesehen haben, daß bei der Galaktose bzw. Laevuloseprobe im Urin bei Leberkranken fast immer eine alimentäre Zuckerausscheidung auftritt, bei Lebergesunden dagegen nur in einer gewissen Prozentzahl, so finden wir im Blut bei jedem Lebergesunden bei derselben Probe eine alimentäre Hyperglykaemie, während bei Leberkranken keine bedeutende Steigerung konstatiert werden kann.

So berichtet Schirokauer[11]), daß er nach Eingabe von 100 g Laevulose bei Lebergesunden eine alimentäre Hyperglykaemie fand, deren Werte bei Leberkranken noch bedeutend höher waren. Ebenso stellt Tachau[12]) nach Eingabe von 100 g Dextrose bei Lebergesunden keine erhebliche Erhöhung des Blutzuckergehaltes fest, bei schweren Fällen von sogenanntem Icterus catarrhalis und Icterus lueticus beträchtliche Hyperglykaemie. Auch Schwab[13]), Eisner und Forster[14]) bestätigten diese Untersuchungen Tachau's, die zu den gleichen Resultaten kamen. Auch Traugott[15]) fand bei Leberkranken eine stärkere Hyperglykaemie als bei Gesunden, die Hyperglykaemie nach Laevulosegabe war im allgemeinen niedriger als nach Dextrosezufuhr und konnte sogar ganz ausbleiben. Kahler und Machold[16]) sahen nach Galaktosezufuhr von 40 g bei Lebergesunden leichte Hyperglykaemie, bei Leberkranken dagegen eine beträchtliche Steigerung. Bandonin[17]) spricht als erster von dem sogenannten „hyperglykaemischen Quotienten", d. h. dem Verhältnis des Blutzuckers nach Zuckergabe zum Blutzuckerwert vor der Zuckergabe und setzt für 100 Glukose 1,35 als Gegenwert. Nach Lepehne[18]) spricht ein negativer Ausfall dieser Blutzuckerproben gegen Lebererkrankungen. Isaak[19]) machte die

gleichen Versuche mit je 100 g Dextrose und Laevulose an ein und derselben Person und konnte feststellen, daß bei Lebergesunden nach 100 g Dextrosezufuhr eine alimentäre Hyperglykaemie eintritt, die nach 2 Stunden noch nicht abgeklungen ist. Nach 100 g Laevulose dagegen ist die Hyperglykaemie bedeutend geringer. Die Blutzuckerkurve zeigt nur geringe Erhöhung. Beim Leberkranken finden sich, ebenso wie beim Gesunden, höhere Blutzuckerkurven nach Dextrose als nach Laevulose. Während bei Stauungsleber, Cirrhose und Cholecystitis die Umwandlung der Laevulose in Dextrose nicht wesentlich gestört ist, fand Isaak bei „Icterus catarrhalis" und einem Falle von Icterus lueticus, daß hier die Laevulosewerte nach 1 Stunde und sogar nach $1^1/_2$ Stunden bedeutend höher waren wie sonst; es schien also die Teilfunktion der Leber, den linksdrehenden Zucker in rechtsdrehenden zu verwandeln, erheblich gestört zu sein. Auch E. Frank[20]) beschäftigte sich mit der Frage der alimentären Hyperglykaemie und konnte nach der üblichen Dextrosegabe ähnliche Resultate konstatieren.

Die Erhärtung dieser Forschungen versuchte L. Draudt[21]). Er fand bei Eck'schen Fistelhunden eine beträchtliche Störung bzw. Verminderung der Ausnutzung von Laktose und Galaktose. Nach Anlegung einer Eck'schen Fistel ist die Verwertung der Galaktose bei Gaben in wässriger Lösung und auf nüchternen Magen bedeutend herabgesetzt bis 42 %. Der Blutzuckergehalt der Eck'schen Hunde bei alimentärer Laktosurie und Galaktosurie ist erhöht. Draudt konnte daraus den Schluß ziehen, daß bei Hunden für die vollständige Verbrennung dieser Monosaccharide das Vorhandensein der Leber unumgänglich notwendig ist, während für die Ausnutzung von Dextrose und Laevulose nach Filippi, Michaud, Fischler[22]) die Leber weniger wichtig ist. Solche Tiere verwerten also letztere Zuckerarten annähernd normal. Die Leber hat für die Verwertung speziell der Galaktose eine Sonderstellung, da sie die Möglichkeit der Umprägung in Glykogen in höherem Maße besitzt als andere Organe. Daraus ergibt sich, daß eine alimentäre Galaktosurie das Kennzeichen einer mehr oder minder großen Ausschaltung des Leberparenchyms ist und somit ein Maßstab für die Wirksamkeit der Portalblutableitung.

Eine große Rolle in der Leberphysiologie spielen weiter-

hin die Versuche von Frank und Isaak[23]). Sie kamen dabei zu dem Befund, daß nach Zuführung von Phosphor der Blutzucker reduziert wird und unmittelbar vor dem Tode des Versuchstieres auf Null sinkt. Beide resultieren dabei Folgendes: „Es empfiehlt sich dabei anzuknüpfen an die Tatsache, daß der rapide Schwund des Glykogens zu keiner Zeit von Hyperglykaemie begleitet ist; das haben die mehrfachen zur Zeit des Glykogenschwundes von uns ausgeführten Bestimmungen mit Sicherheit erwiesen. Daraus geht hervor, daß hier ein anderer Typus des Glykogenschwundes als gewöhnlich vorliegen muß; denn sonst sind die plötzlichen Entladungen der Leber von Glykogen, wie sie durch Reizung der sympathischen Nervenendigungen der Leber, z. B. auf Adrenalininjektionen, erfolgen, immer von Hyperglykaemie begleitet. Es bleibt daher zur Erklärung dieses eigentümlichen Mißverhältnisses nur die Annahme übrig, daß das Glykogen in der Leber selbst verschwindet, und zwar, wie auch von Löwi erwogen wird, unter Bildung von Milchsäure."

Dem Verhalten des Blutzuckers entspricht auch das Befinden der vergifteten Tiere. Die Kaninchen scheinen mit fortschreitender Intoxikation, die neuerdings allgemein bekannt geworden ist als hypoglykaemischer Symptomenkomplex bei Insulin, jede unnötige Bewegung zu vermeiden. In den letzten Lebensstunden tritt auffallende Muskelschwäche ein, die bis zum Tode progressiver wird.

Frank und Isaak haben daraus die Überzeugung gewonnen, daß die Muskelschwäche die Folge der Erniedrigung des Blutzuckers ist, dessen vollständigesVerschwinden schließlich die unmittelbare Todesursache darstellt, woraus beide die Erklärung formulieren, daß, wie oben gesagt, das Glykogen in der Leber selbst verschwindet.

Weitere Stützen für die zentrale Stellung der Leber im Kohlehydratstoffwechsel verdanken wir wiederum Claude Bernard[24]) in seinem Büchlein: „Neue Funktionen der Leber als zuckerbereitendes Organ des Menschen und der Tiere." Veranlaßt durch die sonderbare Tatsache, daß bei schwerem Diabetes mellitus die Menge des durch den Zuckerkranken entleerten Zuckers weit größer ist als diejenige, welche ihm durch die zucker- oder stärkehaltigen Nahrungsmittel geliefert werden kann, und weiterhin dadurch, daß bei

zuckerfreier Nahrung Glykosurie auftritt, brachte Claude Bernard auf den Gedanken, „es möchte in dem tierischen Organismus auch für die damaligen Physiologen und Chemiker unbekannte Vorgänge geben, welche fähig wären, Zucker aus anderen als stärkemehlhaltigen Substanzen zu bereiten.“ Zu diesem Zwecke fütterte Claude Bernard einen Hund mit zuckerhaltigen Nahrungsmitteln eine Woche lang. Nach dieser Zeit fand Claude Bernard bei der Sektion eindeutig in dem Blut der Lebervenen bei ihrer Einmündung in die untere Hohlvene Traubenzucker. Dies war an und für sich nichts Überraschendes und aus den zugeführten Nahrungsmitteln hinreichend erklärt. Anders jedoch sein Gegenversuch, bei dem ein zweiter Hund sieben Tage lang nur mit Fleisch gefüttert und getötet wurde. Claude Bernard wies im Lebervenenblut gleichfalls beträchtliche Quantitäten Traubenzuckers nach. Es handele sich nur noch darum, die Quelle des Zuckers in den Abdominalorganen zu suchen. Durch Versuche stellte er fest, daß Darmkanal, Mesenterialvenen, Milz und Pankreas zuckerfrei waren anscheinend nach damaliger Methode. Nach vielen Irrungen und Täuschungen konnte Claude Bernard beweisen, daß bei den mit Fleisch gefütterten Hunden das Pfortaderblut vor seinem Eintritt in die Leber keinen Zucker enthielt, während dasselbe bei seinem Austritt aus diesem Organ durch die Lebervene beträchtliche Mengen von Traubenzucker einschließt. „Der Schluß war gegeben“, so sagt Claude Bernard, „daß das Blut bei seinem Durchtritt durch das Leberparenchym seine gezuckerte Natur verlangte, daß es in der Leber eine besondere Funktion gebe, mit Hilfe welcher der Zucker bereitet werde.“

Überdies konnte Claude Bernard im Dekokt von Leberparenchym von ausschließlich mit Fleisch gefütterten Hunden leicht Traubenzucker nachweisen. Diese Versuchsanordnung und Beweisführung steht heute noch fest und ist mit den neusten mikrochemischen physiologischen Untersuchungen weitest bestätigt: Ohne Leber gibt es keinen normal funktionierenden Kohlehydratstoffwechsel.

Die dominierende Rolle also, die die Leber im Kohlehydratstoffwechsel spielt, ist darin begründet, daß sie den Organismus von allen Schwankungen der Kohlehydratzufuhr unabhängig macht.

Ein wichtiger Wertmesser, den wir heute benützen, um einen gestörten bzw. normalen Verlauf des Kohlehydratstoffwechsels zu erkennen, liegt in der Bestimmung des Blutzuckers, dessen normale Werte zwischen 0,08 bis 0,12 g % schwanken, wie es zweifellos aus dem früher Gesagten hervorgeht. Daß die Leber dabei eine unumstößliche Rolle spielt, ist jetzt längst klar erwiesen durch die Tierversuche der Leberexstirpation, wie sie Minkowski (1886) bei Gänsen ausführt und neuerdings auch bei Säugetieren (s. o.).

Zu weiterem Beweise für die Zentralstellung der Leber im Kohlehydratstoffwechsel verhilft uns die schon oben genannte Eck'sche Fistel, die Verbindung der Vena portae mit der Vena cava inferior, welche eine mangelhafte Durchblutung der Leber bewirkt. Bei Hunger-Ecktieren sinkt der Blutzucker beträchtlich, garnicht bei mit Glykogen gemästeten. Über die Technik der Eck'schen Fistel will ich hier kein Wort verlieren. Ich verweise dabei auf das im Jahre 1925 im Verlage von J. Springer erschienene Buch „Physiologie und Pathologie der Leber" von F. Fischler, das den Leser genau über die Operation aufklärt.

Ferner will ich auf einen chemischen Stoff hinweisen, der Glykosurie bewirkt, der geeignet ist, die zentrale Stellung der Leber im Kohlehydratstoffwechsel weiterhin zu festigen. Dieser Stoff, von dem Mehring[25]) zum ersten Male in dieser Beziehung berichtet, ist das Phlorrhicin, ein 1855 von Komiock in der Wurzelrinde des Apfel-, Birnen-, Kirschen- und Pflaumenbaumes aufgefundene Glykosid. O. Minkowski[26]), der mit diesem Stoff Untersuchungen anstellte, bestätigte zunächst die Erfahrungen Mehrings. Es trat bei mit Phlorrhicin gefütterten Tieren eine hochgradige Glykosurie ohne erhebliche Hyperglykaemie ein, wodurch der Körper von Zucker entblößt wurde, auch die Leber wurde selbstverständlich in schwerster Weise befallen und naturgemäß arm bzw. frei von Glykogen; letztere Erscheinung äußerte sich u. a. auch in einer erheblichen Senkung des Blutzuckers im weiteren Verlauf der Vergiftung analog der Insulin-Hypoglykaemie. Das gleiche Resultat konnte erzielt werden mit einem Hungerversuch bei Eck-Tieren. Kombiniert man beides bei einem Eck'schen Fisteltier, Hunger und Phlorrhicineinspritzungen, so tritt nicht nur eine bedeutende Erniedrigung des Blutzuckers ein, son-

dern auch ein völliger Schwund desselben, welcher den Tod zur Folge hat. Es entwickeln sich dabei epileptiforme Krämpfe, die bald in einen Status epilepticus übergehen. Endlich verendet ein in dieser Weise behandeltes Tier im Coma. Die Bestimmung des Glykogens, wie sie Fischler[27]) dabei ausführt, ergab minimale Zahlen in Leber und Muskulatur. Gleichzeitig teilte Fischler damals mit, daß mit Eck'schen Fisteln behandelte Tiere viel leichter der toxischen Wirkung des Phlorrhicins unterliegen als normale. Fischler kommt nun zu dem Schluß, daß die partielle Ausschaltung der Leber in Gestalt der Eck'schen Fistel eine Blutzuckererniedrigung bedingt, im weiteren Sinne, daß die Leber bei der Regulierung des Blutzuckers eine erhebliche, wenn nicht allein maßgebende Rolle spielt. Fischler[28]) will diesen Vorgang damit erklären, daß durch die Phlorrhicinwirkung der Zucker im Blut unaufhörlich durch die Nieren ausgeschieden wird in einem derartigen Umfange, daß die Leber die Aufgabe ihrer Zuckerbildung einfach nicht mehr erfüllen kann. Das Endresultat aller dieser Erwägungen und Versuche kann ich nicht besser zur Anschauung bringen, als ich Fischlers eigene Worte anführe: „In letzter Instanz muß für die Unzulänglichkeit der Blutzucker- und Glykogenbereitung durch alle genannten Umstände (Hunger, Phlorrhicinwirkung und Eck'sche Fistel) bedingte Erschöpfung der Wiederersatztätigkeit der Leber für Zucker verantwortlich gemacht werden. Diese Befunde geben von der **notwendigen** Lebertätigkeit erst ein richtiges Bild. Sie zeigen, daß die Leber der Ort ist, an dem beim Fehlen der Kohlehydrate aus zugeführten anderen Materialen (Eiweiß, Fett) Zucker freigemacht oder gebildet wird, der dann zur direkten Verwertung kommt oder zur Glykogenaufstapelung in ihr und anderen Organen dient. Die Hauptfunktion der Leber dem Kohlehydratstoffwechsel gegenüber ist also die Schaffung und Erhaltung des notwendigen Blutzuckers." Überdies hat F. Burghold[29]) durch ebendieselben Versuche, wie sie Fischler machte, die Erfahrungen Fischlers bestätigt; er hat gleichfalls ein Sinken des Blutzuckers festgestellt, bedingt durch völlige Verarmung des Körpers an Glykogen in Leber und Muskeln. Ein Zweifel ist somit nach menschlichem Ermessen an diesen Funktionen der Leber ausgeschlossen. Einen weiteren Beweis dafür gibt uns Junkersdorf[30]): Im

Hungerzustand nimmt die Leber an Substanz beträchtlich ab, um die lebenswichtige Zuckerproduktion im Körper aufrecht zu halten, und zwar sinkt das Gewicht nach elf Hungertagen auf 2,7 % des Körpergewichts, d. i. um 18,18 % unter Annahme von 3,3 % als Normalwert.

Einen weiteren Beweis liefert uns Embden[31]), der feststellt, daß die völlig glykogenfreie Leber bei Durchströmung von normalem Blut nicht nur Zucker zu bilden imstande ist, sondern daß auch eine sehr erhebliche Vermehrung des Blutzuckers statthat.

Die Erscheinungen, die bei völliger Kohlehydratverarmung des Körpers, bzw. bei Sinken des Blutzuckers auftreten, faßt Fischler[32]) unter dem Namen „Glykoprive Intoxikation" zusammen. Interessant ist es darauf hinzuweisen, daß diese Erscheinungen der „glykopriven Intoxikation" in gewissem Zusammenhang stehen mit den Erscheinungen der sogenannten „hypoglykaemischen Reaktion", einem Ausdruck, den die bekannten Insulinentdecker Banting und Best[33]) geprägt haben. Ja, Fischler[34]) nimmt sogar an, daß „hypoglykaemische Reaktion" und „glykoprive Intoxikation" im Prinzip identisch sind, nur mit bestimmten quantitativen Unterschieden. Denn beide zeigen die Kohlehydratverarmung des Blutes mit den gleichen klinischen Bildern, Status epilepticus und Coma. Beide sind zu beeinflussen, wenn Traubenzucker disponibel ist, denn die „glykoprive Intoxikation" läßt sich bei Fütterung nicht hervorrufen, die „hypoglykaemische Reaktion" verschwindet bei Traubenzuckerzufuhr. In Erinnerung will ich dazu bringen die auf Seite 7 beschriebenen Befunde bei leberexstirpierten Hunden, wie sie Mann-Magath und Melchior-Rosenthal-Licht fanden.

In neuerer Zeit nimmt Fischler[35]) an, daß dem Traubenzucker sogar hormonale Eigenschaften beizumessen sind, indem er in seiner Beweisführung angibt, daß dem Traubenzucker im Blut alle Eigenschaften zukommen, wie sie ein Hormon besitzt, nämlich Absonderung des Hormons von spezifischen Zellen, in unserem Falle von Leberzellen, der Ausfall der hormonalen Wirkung nach Ausschaltung des Organes, wie wir es früher gesehen haben, ferner Ersatz dieses Ausfalles durch Einverleibung von Hormon. Alle diese Eigenschaften passen auf den in der Leber produzierten Zucker,

und Fischler zieht daraus die Schlußfolgerung, daß der Traubenzucker ein Hormon sei, und daß die Leber das Organ sei, welches dieses Hormon bildet, wenn es in der Nahrung nicht zugeführt wird.

Bei Eintreten der „glykopriven Intoxikation" haben in letzter Zeit F. Fischler und F. Ottensooser[36]) durch Auftreten von Urobilin im Harn einen Zusammenhang mit dieser feststellen können. Behandelt man ein Eck-Fisteltier (Kaninchen) im Hungerzustand mit Phlorrhicin, so tritt neben der Hypoglykaemie eine schwere funktionelle und anatomische Laesion der Leber auf und damit Vergiftungserscheinungen durch unvollständige Leberfunktion in betreff der Eiweißkörperverwertung, in deren Gefolge es regelmäßig zu starker Urobilinurie kommt. Pathologisch-anatomisch fand man bei diesen Leberschädigungen fleckenweis ganz scharf begrenzte Degenerationsherde, wie man sie in der Leber Eklamptischer finden kann, ohne daß eine vollständige Übereinstimmung damit besteht. Diese Urobilinurie ist namentlich in unmittelbarem Anschluß an die Rettung der Tiere vom hypoglykaemisch-toxischen Zustand durch Traubenzuckerzufuhr zu beobachten und klingt bei gelungener Rettung in kurzer Zeit wieder ab.

Dementsprechend hat man zu ergründen versucht, ob der Traubenzucker imstande ist, eine entgiftende Wirkung auszuüben, um auf dieser Basis therapeutisch vorgehen zu können. Hans Hummel[37]) stellte sich diese Frage, ob es gelingt, mit Traubenzucker im Organismus vorkommende Stoffwechselprodukte, welche typische Ionenwirkung aufweisen, zu entgiften oder wenigstens ihre Schädlichkeit herabzusetzen. Hummel durchschnitt bei Beginn seines Versuches bei Temporariern beiderseits den Plexus ischiadicus beim Austritt aus dem Rückenmark; am Versuchstage selbst enthäutete er die beiden unteren Extremitäten bis zur Hälfte der Oberschenkel, wodurch zwei resorbierende Flächen geschaffen wurden, von denen die eine zur Kontrolle diente, die andere besonderen Versuchsbedingungen unterworfen werden konnte. Als Nichtelektrolyt wurde chemisch reiner Traubenzucker gewählt, als „Elektrolyt Guanidin", welches typische Ionenwirkung besitzt und daher Vergiftungserscheinungen auslösen kann. Die beiden resorbierenden Flächen tauchten in 2 Gläser ein, von denen

das eine mit Guanidinringer-Traubenzuckerlösung, das andere mit Guanidinringer - Physiologische Kochsalzlösung angefüllt war. Der Erfolg war der, daß in der Guanidinringerlösung ohne Traubenzucker starke Zuckungen des Gastrocnemius des Fußes und der Zehen auftreten, während bei der Traubenzuckerlösung die entgiftende Wirkung des Traubenzuckers deutlich zu sehen war, indem bei schwächerer Konzentration die Zuckungen vollständig unterdrückt wurden, bei stärkerer aber seltener auftreten. H. Pribram[38]) bestätigte dies und nahm die Hypothese der Zuckerbindung durch Eiweißabbauprodukte und der Entgiftung der Eiweißabbauprodukte durch Zucker an. Durch folgende klinische Tatsachen versucht Pribram diese Hypothese zu stützen. Eine große Anzahl von Krankheitsprozessen, bei denen ein erhöhter Eiweißabbau vorhanden ist, wo Eiweißabbauprodukte auch nachgewiesen sind, geht oft mit einer spontanen Hyperglykaemie einher, die als Abwehrreaktion aufzufassen ist, wie z. B. bei der Uraemie, bei der Traubenzuckerinfusion in der oben angegebenenWeise wirkt. Eine weitere Tatsache ist die, daß bei Aderlaß eine vorübergehende Hyperglykaemie eintritt, dessen günstige Wirkung bei Uraemie wohl nicht so sehr der Giftentfernung als der Entgiftung infolge der Zuckerausschüttung aus der Leber zuzuschreiben sein soll. Bei einem von Pribram beobachteten Fall von Coma hepaticum fand er Hypoglykaemie, woraus er den Schluß zieht, daß „die Vergiftung durch hepatische Insuffizienz mit der Insuffizienz der Erhaltung des Blutzuckerspiegels einhergehen dürfte."

Nachdem wir uns bisher ausschließlich mit der Tatsache beschäftigt haben, daß die Leber im Kohlehydratstoffwechsel des Körpers eine hervorragende Rolle spielt, und dies in mannigfaltigen Beweisen zu erklären versucht haben, wollen wir uns jetzt einen kurzen Überblick verschaffen über den chemischen Auf- und Abbau der Kohlehydrate, wie er sich in der Leber abspielt. Mit diesen Fragen stecken wir noch sehr in den Kinderschuhen und es dürfte geraume Zeit vergehen, bis die exakteWissenschaft in diesem Punkte Licht geschaffen hat. Besonders ist dies vom Aufbau der Kohlehydrate bis zum Glykogen, bzw. Traubenzucker zu sagen. Mehr läßt sich vom Abbau des Glykogens mitteilen. Von großer Bedeutung für die Stoffumwandlung ist offenbar das häufige Vorkommen

umkehrbarer Reaktionen, sodaß ein aus einem bestimmten Nahrungsstoff gebildetes Abbauprodukt auch dem Aufbau dieses Nahrungsstoffes dienstbar gemacht werden kann, und gerade für den intermediären Kohlehydratstoffwechsel ist eine ganze Reihe solcher reversibler Reaktionen mit Sicherheit bekannt.

Eine alte Tatsache, die dieWissenschaft schon lange lehrt, ist die, daß der Traubenzucker des Blutes in Milchsäure zerfällt, und zwar werden durch Spaltung zusammengesetzte Moleküle in einfachere, kleinere Moleküle umgewandelt; so entstehen z. B. aus 1 Molekül Traubenzucker 2 Moleküle Milchsäure, oder in chemischer Übertragung $C_6H_{12}O_6 — 2\,C_3H_6O_3$. Genaueres darüber bringen die Versuche von Embden und Kraus[39]) an der überlebenden blutdurchströmten Leber. Beide Forscher stellten fest, daß die völlig oder nahezu glykogenfreie Leber bei zweistündiger Durchblutung mit Rinderblut keine Milchsäure bildet, daß im Gegenteil des öfteren eine deutliche Verminderung der von vornherein im Blut vorhandenen Milchsäure stattfindet. Im Gegensatz hierzu tritt bei Durchströmung der glykogenreichen Leber unter den gleichen Versuchsbedingungen stets eine sehr starke Vermehrung der Milchsäure auf. Die gebildete Milchsäure ist die d-Milchsäure. Milchsäurebildung kann, wenn auch in etwas geringerem Maße, auch erzielt werden, wenn dem Durchblutungsblut bei der Durchströmung einer glykogenfreien Leber Traubenzucker in großen Mengen zugeführt wird. Es ist daher in hohem Maße wahrscheinlich, daß die Quelle der in der glykogenreichen Leber gebildeten Milchsäure in dem aus dem Glykogen gebildeten Traubenzucker zu suchen ist. Der Vollständigkeit halber will ich hinzufügen, daß oben genannte Forscher ermittelt haben, daß dem Durchblutungsblut zugesetztes d-l-Alanin, eine Aminosäure, sich als Milchsäurebildner erweist. Danach kann in der künstlich durchbluteten Leber sowohl aus Alanin wie aus Kohlehydrat Milchsäure gebildet werden. Mit anderen Worten, an der Milchsäurebildung sind sowohl die Kohlehydrate als auch die Eiweißkörper beteiligt, die Kohlehydrate allerdings höchstwahrscheinlich in weit höherem Maße. Nach Embden[40]) sind jedoch beim Übergang von Traubenzucker in Milchsäure Zwischenprodukte vorhanden. Und zwar zerfällt 1 Trauben-

zuckermolekül in Moleküle Glycerinaldehyd (Triose) auf dem Wege der Alkoholkondensation. Voraussetzung für die Richtigkeit dieser Annahme ist, daß der genannte Dreikohlenstoffzucker unter der Einwirkung tierischer Zellen mindestens ebenso leicht in Milchsäure übergeht, wie der Traubenzucker selbst. Tatsächlich erfolgt nun diese Umwandlung beim Glycerinaldehyd weitaus leichter als beim Traubenzucker, ja im Gegensatz zum Verhalten des Traubenzuckers, der wie Embden weiter ermittelte, durch eine zellfreie, aus lackfarbigem Blut hergestellte Fermentlösung gänzlich unberührt bleibt, wird Glyzerinaldehyd durch derartige Fermentlösung sehr leicht in Milchsäure übergeführt. Eine weitere Stützung der Annahme, daß der Traubenzuckerabbau über Triose verläuft, findet sich in derTatsache, daß aus Glycerinaldehyd wie aus der entsprechenden Ketose, dem Dioxyaceton ($CH_2OHCOCH_2OH$) durch lebensfrischen Organbrei und bei der künstlichen Durchströmung der Leber Glycerin gebildet wird, dessen nahe Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel heute als unzweifelhaft angesehen werden müssen. Umgekehrt geht Glycerin bei der künstlichen Durchströmung der glykogenarmen Leber mit größter Leichtigkeit in d-Milchsäure über und bildet im Gesamtorganismus sowie auch unter günstigen Bedingungen in der überlebenden Leber Traubenzucker.

Embden hat schon vor längerer Zeit auf die hohe biologische Bedeutung der Regeneration der im Kohlehydrathaushalt gebildeten Milchsäure zu Traubenzucker hingewiesen und geradezu von einem „chemischen Kreislauf der Kohlehydrate“ gesprochen.

Es ergibt sich also folgendes Schema:

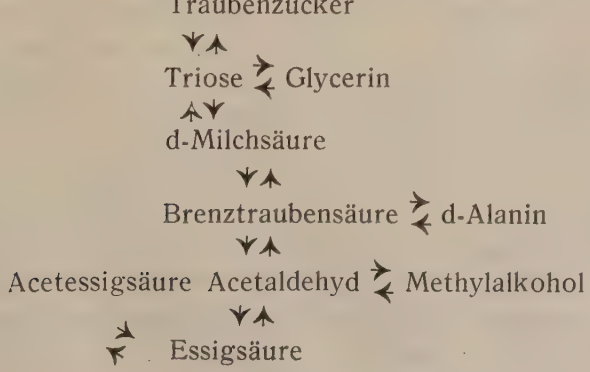
Traubenzucker
⇅
Triose (Glycerinaldehyd ⇄ Glycerin)
⇅
d-Milchsäure

Man sieht, daß sowohl bei der Triosebildung aus Traubenzucker wie bei der Milchsäurebildung aus Triose nach den Vorstellungen Embdens es sich um reversible Reaktionen handelt; das gleiche ist auch bei der Glycerinbildung ausTriose der Fall. Alle diese beschriebenen Vorgänge finden durch Spaltung statt. Wir wollen uns weiter der zweiten Hauptphase

des Kohlehydratabbaus zuwenden, Vorgänge, die im wesentlichen oxydativer Natur sind. Nach Embden wird zunächst die sekundäre Alkoholgruppe der Milchsäure oxydativ in die entsprechende Ketosäure, die Brenztraubensäure, verwandelt: CH_3**CHOH**COOH CH_3**CO**COOH, und zwar bewiesen durch folgende zwei Tatsachen: Milchsäure wird, wie ebenso Brenztraubensäure, bei der künstlichen Durchströmung der Leber unter Neutralisation der Säure mit Ammoniak in ein Spaltprodukt der Eiweißkörper, das d-Alanin, umgewandelt, in der Annahme, daß aus dieser Umwandlung zu Milchsäure in d-Alanin Brenztraubensäure entsteht.

Der zweite Umstand, der auf die Bildung von Brenztraubensäure aus Milchsäure hinweist, ist in der außerordentlichen Leichtigkeit zu erblicken, mit der bei der künstlichen Durchströmung der Leber Brenztraubensäure zu d-Milchsäure reduziert wird. Brenztraubensäure geht, wie Embden weiterhin ausführt, in Acetessigsäure über. Er erklärt diesen Vorgang durch die Annahme einer intermediären Bildung von Acetaldehyd: $CH_2CO\ COOH = CH_3\ COH - CO_2$. Stepp[41]) hat das Vorhandensein von Acetaldehyd im Blut, namentlich von Zuckerkranken, bewiesen und es mit Feulgen[42]) als solches identifiziert. Acetaldehyd geht in der künstlich durchströmten Leber mit größter Leichtigkeit in Acethylalkohol über, der ein in sehr geringer Menge vorkommender normaler Blutbestandteil ist, ebenso findet der umgekehrte Vorgang statt.

Embden kommt am Schluß zu dem Ergebnis, daß der weitere oxydative Abbau des Acetaldehyds über Essigsäure führt, sodaß sich die Gesamtheit der besprochenen chemischen Vorgänge in folgendes Schema zusammenfassen läßt:



In neuerer Zeit brachten Embden[43]) und sein Schüler Meyerhof Veröffentlichungen, in denen sie sich mit der Vorstufe der Milchsäure befaßten, welche sie mit dem Namen „Lactacidogen" belegten, ohne zunächst zu wissen, von welcher Art dieser Stoff sei. Bald jedoch konnten sie nachweisen, daß nicht nur, wenn sie Muskelpreßsaft, der ebenso wie der Muskel selbst, Milchsäure enthält, auf Neubildung von Phosphorsäure prüften, eine große Menge von Phosphorsäure aus organischer Bindung losgelöst wird, sondern sogar letztere eng mit der Milchsäure vereinigt ist, dergestalt, daß auf 1 Mol Milchsäure 1 Mol Phosphorsäure gebildet wird. Auf Grund dieser Tatsache schloß Embden, daß beide Säuren von gleicher Abstammung seien, mithin, daß Lactacidogen nichts weiter als eine organische Phosphorsäureverbindung darstelle. Veranlaßt durch einen Versuch, bei dem Embden und Laquer durch Zusatz von Fructose-di-phosphorsäure, einer Hexose-diphosphorsäure, zu Muskelpreßsaft, eine Steigerung der Milchsäure- und Phosphorsäurebildung in diesem erzielten, gelang es ihnen tatsächlich im Muskel des Pferdes, Hundes und Kaninchens die Fructose-diphosphorsäure zu isolieren und festzustellen; im weiteren Sinne konnte Embden nicht nur eine Verwandtschaft dieser Säure mit Lactacidogen konstatieren, sondern stellte sogar fest, daß die Hexosephosphorsäure ein maßgebender Bestandteil des Lactacidogens ist.

Forschungen von Brugsch und Horsters[44]) gehen über die Vorstellungen Embdens noch hinaus. Und zwar spaltet sich das Glykogen, wie beide mitteilen, durch Diastase in Glucose. Die Spaltung von Glucose geht durch die sogenannte Glykolyse in Milchsäure über. Nach Brugsch und Horsters beginnt nun mit der Milchsäurebildung ein Prozeß, wie er sich auch bei der Gärung findet und zur Bildung eines Körpers führt, der besteht aus d-Fructose, einem linksdrehenden Zucker, und aus 2 Molekülen Phosphorsäure und bezeichnet wird als Fructosediphosphorsäure. Es ist von Harden und Young[45]) festgestellt, daß Zucker bei Anwesenheit von Phosphorsäure in Kohlensäure, Alkohol, Wasser und Hexosediphosphorsäure zerlegt wird. Dieser sogenannte „Phosphorilierungsprozeß" findet im Organismus des Warmblüters statt, bei dem Zucker in d-Fructose-di-phosphorsäure gespalten wird, und zwar durch einen

enzymatischen Vorgang, der Phosphatese. Zu diesem Abbau sind nötig:

1. Die Zerlegung der Glykose in Milchsäure,
2. die Anwesenheit anorganischer Phosphorsäure,
3. ein enzymatischer Atmungsprozeß, der die ersten beiden Produkte zusammenkoppelt.

Die d-Fructose-diphosphorsäure wird durch das Enzym Phosphatase gespalten in anorganische H_3PO_4 und d-Fructose, d. h. linksdrehender Zucker. Daraus entsteht durch Di- bzw. Polysaccharese Zwischenzucker, schließlich Glykogen. Zur Erklärung sei hinzugefügt, daß die Phosphorilierung zur d-Fructose-di-phosphorsäure dazu bestimmt ist, aus einem rechtsdrehenden Zucker, der Glucose, durch Aufspaltung in Milchsäure und Bindung an die Phosphorsäure einen linksdrehenden Zucker zu bilden, der für den Organismus erst verwertbar ist. Ferner stellten Brugsch und Horsters fest, daß die Zwischenzucker von d-Fructose-di-phosphorsäure zur Hauptsache aus linksdrehendem Zucker bestehen, während das Glykogen nach seiner diastatischen Zerlegung in rechtsdrehenden Zucker aufzulösen ist. Es ist also der Sinn der Glykolyse, Phosphatese, Phosphatase, rechtsdrehenden Zucker in Glykogen aufzuspalten, wobei ein Teil des Zuckers nach seiner Glykolyse in Milchsäure zu CO_2 oxydiert wird, während der Rest zu Glykogen synthetisiert wird. Schematisch dargestellt in folgender Weise:

Glykogen

Diastase
Glykolyse ↓

Glucose

↓

Milchsäure $-O_2$ $-H_3PO_4$

Phosphatese ↓

d-Fructose-di-phosphorsäure $-CO_2$ $-H_2O$

Phosphatase ↓

d-Fructose $-H_3PO_4$

Polysaccharese ↓

Zwischenzucker

↓

Glykogen.

Noch etwas möchte ich des Interesses halber erwähnen, nämlich die Abhängigkeit der Mobilisation von Traubenzucker in der Leber von der Säurekonzentration im Blut, wie Elias und Samartino[46]) zeigen konnten.

Zum Schluß dieser Betrachtungen über die Beziehungen der Leber zum Kohlehydratstoffwechsel will ich kurz zusammenfassend einen Überblick geben, indem ich folgende Worte Fischlers[47]) anführe:

„Die Verknüpfungen der Leber mit dem Kohlehydratstoffwechsel sind überaus enge. Einmal liegen sie auf der Seite des Resorptions- bzw. Assimilationsvermögens der Leber für Kohlehydrate, was in ihrer Anreicherung an Glykogen am deutlichsten zum Ausdruck kommt, andererseits ist sie imstande, aus zugeführtem zuckerfreien Materiale sowohl bei der Resorption, wie im Hunger, auch aus körpereigenem Materiale Zucker zu bilden. Hierin und in der Erhaltung einer gewissen normalen Höhe des Blutzuckerspiegels beruht ihre **notwendige** Funktion im Zuckerhaushalt. Auf dem Vorhandensein einer bestimmten Menge disponiblen Traubenzuckers im Blute beruht höchstwahrscheinlich sogar die Erhaltung der **vitalen** Vorgänge überhaupt, sodaß es verständlich wird, daß sowohl die Leberexstirpation wie auch eine erschöpfende funktionelle Überanstrengung des Organs (glykoprive Intoxikation) oder die völlige Ausschaltung des Organs aus dem Kreislauf unabwendbar den Tod nach sich zieht."

Wir konnten aus früher beschriebenen Tierversuchen ersehen, daß bei Exstirpation der Leber eine tötliche Kohlehydratstoffwechselstörung statthat, wie das sich auch u. a. im Verschwinden des Blutzuckers kenntlich macht, bei partieller Leberausschaltung, wie sie mit der Eck'schen Fistel erreicht werden kann, der Kohlehydratstoffwechsel weniger schwer in Mitleidenschaft gezogen ist, wobei der Blutzucker zwar einen niedrigen Wert zeigt, aber nicht auf Null sinkt. Wenn wir diese Erfahrungen bei Tierversuchen auf Leberkrankheiten beim Menschen beziehen, die mit einer Parenchymschädigung einhergehen, so müßten wir, da wir die Erscheinungen einer zumindest schweren Parenchymschädigung beim Menschen mit den Erscheinungen der partiellen Leberausschaltung des Tierversuches identifizieren könnten, nach den Ansichten, vor allem Fischlers, gleichfalls eine derartige Störung des

Kohlehydrathaushaltes (siehe Strauss'- und Bauer'sche Probe) beobachten. Diese machte sich auch im Sinken des Blutzuckers bemerkbar, also in einer Hypoglykaemie wie oben bei Eck-Fisteltieren.

In der Literatur ist diese Frage äußerst selten angeschnitten worden. Die bisherigen spärlichen Untersuchungen, die in dieser Richtung bei leberkranken Menschen gemacht wurden, zeigen entweder, daß der Blutzucker bei Leberkranken, wie Ivar Bang[48]) mitteilen konnte, gewöhnlich normal bleibt oder nur selten eine geringe Hyperglykaemie vorkommt. In der letzten Zeit sind in der 3. Medizinischen Universitätsklinik zu Budapest von Geza Hetényi[49]) in umfassender Weise bei Leberkranken Blutzuckerbestimmungen durchgeführt worden. Hetényi unterscheidet dabei 1. Fälle ohne und 2. Fälle mit Icterus. Bei der ersten Gruppe konnte er nur bei der Laennec'schen Leberzirrhose Blutzuckerwerte von 0,6 bis 0,105 %, also durchschnittlich 0,086 %, konstatieren; bei der zweiten Gruppe erhielt H., wieder im Durchschnitt berechnet, Werte von 0,1 % oder teilweise bedeutend höhere Zahlen bis 0,15 %, die er wahrscheinlich zum Teil bei infektiösen oder malignen Gallengangsprozessen fand. Zusammenfassend teilt Hetényi mit, daß die Werte der Leberkranken im Verhältnis zu denen der Lebergesunden kaum irgendwelche Unterschiede zeigen, mit anderen Worten, daß die verschiedenen Lebererkrankungen den nüchternen Blutzuckerwert in keinem nennenswerten Maße beeinflussen. Ich glaube, daß es weder angebracht noch zweckmäßig ist, Durchschnittswerte, die nichts besagen, hier anzuwenden. Es muß vielmehr streng individualisiert werden, da ja die Funktionsstörungen der Leber verschiedenen Grades sein können. Außerdem hätte sich Hetényi über die einzelnen Erscheinungen der Patienten äußern müssen.

Von den gleichen Gedankengängen ausgehend, hat dagegen Camidge[50]) in England sich eingehend mit dem Problem der Hypoglykaemie beschäftigt und ein Krankheitsbild von Leberinsuffizienz mit Toxaemie und Hypoglykaemie beschrieben. Die Hauptklagen solcher Patienten bestehen in leichter Ermüdbarkeit, Mangel an Konzentrationsfähigkeit bei der Arbeit; in schweren Fällen wurden auch Schwindel- und Coordinationsstörungen beobachtet, alles Erscheinungen, wie sie uns aus dem hypoglykaemischen Symptomenkomplex in etwas

leichterem Sinne und der glykopriven Jntoxikation Fischlers bekannt sind und denen bei phosphor- und pilzvergifteten Tieren gleichen. Ebenso konnte Ernst Mühling[51]) einen Fall von einem schweren Icterus nach Salvarsanschädigung auf luetischer Grundlage beschreiben, wobei eine Blutzuckererniedrigung von 0,05 g % bestand. Histologisch wurde Cirrhose mit Regenerationsvorgängen, wie Gallengangswucherung, nachgewiesen. Mühling kommt im weiteren Verlauf seiner Mitteilung wie Strümpell, Buschke, Langer und Umber zu der Auffassung, daß Salvarsan ebenso wie andere hepatotrope Gifte Phosphor- und Pilzgift mit der Syphilis gemeinsam zum Zerfall des Leberparenchyms führen kann. Angeregt durch bisher unveröffentlichte, von Primärarzt Prof. Dr. Erck lentz unternommene Tierversuche, bei denen er feststellen konnte, daß mit reichlicher Kohlehydratzufuhr gemästete, also glykogenreiche Tiere bei einer experimentellen Arsenvergiftung besser durchkamen, als Hungertiere, also glykogenarme, gaben wir an unserer Abteilung bei Leberparenchymerkrankungen reichliche Mengen von Kohlehydraten in Gestalt von Zuckerklystieren. Sie wurden später durch intravenöse hochprozentige Zuckerzufuhr ersetzt, dabei von dem Gedanken ausgehend, daß bei Leberparenchymschädigungen Fischlers glykoprive Intoxikation auftreten könne, die eventuell mit Hypoglykaemie einherginge. So konnte Steinbrinck[52]) bei mit Knollenblätterschwamm vergifteten Tieren eine deutliche Hypoglykaemie feststellen, die zur hypoglykaemischen Reaktion und glykopriven Intoxikation führt. „Durch das Fehlen", wie Steinbrinck sagt, „oder die Verminderung des Blutzuckers und die Erschöpfung der Glykogenvorräte des Körpers wird die Leber an der normalen, an ein Mindestmaß disponiblen Zuckers gebundenen Funktion der normalen Endverarbeitung der N-Schlacken im intermediären N-Stoffwechsel behindert und die Anhäufung dieser unvollkommenen Stoffwechselprodukte bewirkt erst die Intoxikation." Durch intravenöse Traubenzuckerzufuhr konnte W. Steinbrinck das Bild der hypoglykaemischen Reaktion beseitigen und so eine Besserung und schließlich Heilung erzielen. Wir haben nun daraufhin an unserer Abteilung umfangreiche Blutzuckeruntersuchungen bei Leberkranken angestellt und dabei tatsächlich in einer ge-

wissen Prozentzahl der Fälle im Gegensatz zu den Feststellungen Heténvi's die vermutete Hypoglykaemie eindeutig erwiesen. Wir haben ebenso wie Heténvi die Blutzuckerbestimmung nach Bang in nüchternem Zustande gemacht. Vorzugsweise waren dies Fälle von sogenanntem „Icterus catarrhalis" bis zur subakuten Leberatrophie und Cirrhose sowie Parenchymschädigungen anderer Art. Besonders erwähnenswert ist hier der „Icterus catarrhalis." Die Funktionsprüfungen, die hierbei gemacht wurden, im einzelnen vor allem die Blutzuckerbestimmung ergaben Befunde, die auf eine schwere Schädigung des Leberparenchyms hindeuteten. Auch Eppinger[53]) glaubt, daß es sich beim „Icterus catarrhalis" mehr um eine parenchymatöse Schädigung der Leber handelt als um einen katarrhalischen Prozeß, in den Gallenwegen. „Eine solche Annahme", wie Eppinger sagt, „ist meines Erachtens noch viel wahrscheinlicher, weil sich so ein Übergang des „Icterus catarrhalis" teils in die akute Leberatrophie, teils in die Leberzirrhose viel besser erklären läßt." Aus dem Gesagten geht hervor, daß es sich in einem großen Teil der Fälle von sogenanntem „Icterus catarrhalis" nach Eppinger um eine „akute destruierende Hepatitis" handelt. Nach einem Vorschlage Géronne's[54]) regte W. Steinbrinck diese mit Hypoglykaemie einhergehenden Leberparenchymschädigungen an, mit dem Ausdruck **„Hepatose"** zu bezeichnen, da es sich ja um eine Degeneration des Leberparenchyms handelt, analog dem Gedanken, nach dem wir die degenerativen Nierenerkrankungen, bei denen ein Entzündungsprozeß nicht nachgewiesen werden kann, Nephrose nennen; daß nicht nur bei toxischen Hepatosen das Parenchym geschädigt und damit die spezifische Funktion der Leber gestört sein kann, konnten Tietze und Winkler[55]) bei Fällen von chronischer Cholangitis nachweisen. Es darf daher nicht Wunders nehmen, wenn sich bei diesen Zeichen gestörter Leberfunktion erkennen ließen.

Die histologische Untersuchung der Lebersubstanz des einen Falles ergab einen völligen Zerfall des Leberparenchyms mit stellenweise etwas gewucherten Gallengängen. In zwei anderen Fällen, wo das Leberparenchym kaum noch als solches zu erkennen war, fanden sich nur spärliche Reste von Leberzellen, die alle Zeichen schwerster Entartung wie Vakuolenbildung, Kernverlust, Protoplasmazerfall usw. darboten.

Tietze und Winkler ziehen daraus den Schluß, daß diese Lebererkrankungen, bei denen vorzugsweise die Leberläppchen befallen sind, in das Gebiet der „Hepatitis parenchymatosa" gehören, mit anderen Worten, daß bei chronischen Entzündungen der Gallenwege schwere Parenchymveränderungen auftreten können.

In all den genannten Fällen (d. h. Leberparenchymschädidungen, vom „Icterus catarrhalis" bis zur akuten gelben Leberatrophie) geben wir seit Jahren große Mengen intravenösen Traubenzuckers, gleichfalls mit gutem Erfolg, sei es in Form von großen Infusionen von 20 % Traubenzucker mit der „Korbschen Spritze" oder eines von der chemischen Industrie hergestellten Präparates „Calorose", eines Invertzuckers, zu gleichen Teilen aus rechts- und linksdrehendem Zucker bestehend. W. Steinbrinck[56]) stellte sich dabei die Wirkung des Traubenzuckers in folgender Weise vor:

1. Traubenzucker in großen Mengen gleicht den Wasserverlust aus.
2. Er kräftigt den Körper durch Zufuhr reichlicher Kalorien.
3. Er wirkt im Sinne der besondes von Stejskal[57]) beschriebenen Osmotherapie in der Weise, daß Traubenzuckerlösung, als hypertonische Lösung, die Isotonie des Blutes unmittelbar beeinflußt, indem es eine starke Diurese macht und die Giftstoffe aus Blut und Gewebe herausspült.
4. Es wirkt, besonders bei Pilzvergiftungen, spezifisch entgiftend.

Zum Beweise dessen ist bei unserer ersten klinischen Beobachtungsreihe die Mortalität bei Vergiftung mit Knollenblätterschwamm, die früher um 75 % betrug, bloß 33,3 % gewesen. Der Vollständigkeit halber sei noch eines anderen Wertmessers der Leberfunktionsprüfung Erwähnung getan, nämlich in bezug auf den Fibrinogengehalt im Plasma und der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, die bei Lebererkrankungen, wie es Erwin Hermann in seiner aus unserer Abteilung hervorgegangenen Doktordissertation beschrieb, sehr oft vermindert sind. Schließlich sei der Bedeutung der Aminosäureausscheidung (Leucin und Tyrosin) im Urin als Zeichen gestörter Leberfunktion gedacht.

Fälle:

1. Anna H., 41 Jahre. **Krankenvorgeschichte:** Öfters Gallensteinanfälle. 1921 und 1923 Gelbsucht. 1925 zum dritten Male Gelbsucht mit den typischen Schmerzanfällen. Magere Frau in mäßigem Ernährungszustande. Leber grade unter dem Rippenbogen fühlbar. Im Blut van den Bergh indirekt ++, direkt ++. Senkungsreaktion 28 mm. Im Urin Bilirubin +, Urobilin +, Urobilinogen++, Millon+. Blutzucker 0,055 g %, drei Tage später 0,05 g %. Nach mehrfachen Traubenzuckerinfusionen Blutzucker (33. Tag) 0,1 g %. Besserung im Befinden, Abblassung der Haut, sodaß Entlassung erfolgen kann.

Diagnose: Auf Cholelithiasis aufgepfropfte Parenchymschädigung im Sinne Tietze-Winklers.

2. Anna M., 33 Jahre. Hausangestellte. **Krankenvorgeschichte.** 1918 Magen- und Darmkatarrh. Keine Geschlechtskrankheiten. Seit 3 Wochen Mattigkeit, verbunden mit heftigen Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit. Seit 2 Tagen Auftreten von Gelbsucht. Mittelgroße Frau in leidlichem Ernährungszustand. Leber nicht vergrößert. Bilirubin —, Urobilin +, Urobilinogen —, Millon +, van den Bergh direkt +, zweiphasig verzögert, indirekt prompt++, Absorption stark, Bilirubinzahl 6—8. Blutzucker sehr niedrig 0,635 g %. Nach mehrfacher Traubenzuckerzufuhr Blutzucker 0,098 g %, nach 4 Tagen 0,114 g %, am Entlassungstag 0,102 g %. Mit dem Steigen des Blutzuckers tritt Besserung im objektiven und subjektiven Befinden ein, Abblassung der Hautfarbe.

Diagnose: Intestinale, alimentäre Intoxikation mit Hepatose.

3. Georg H., 47 Jahre. Lokomotivführer. **Krankenvorgeschichte:** 1917 bei Eisenbahnzusammenstoß neben anderen Hautabschürfungen Quetschung an der rechten Seite des Leibes. $^1/_2$ Jahr später krampfartige Anfälle in der rechten Oberbauchgegend beginnend, und auf das ganze Abdomen ausstrahlend; dabei Erbrechen von grünlich-gelbem Schleim. Nach mehrfachem Krankenlager Juni und Juli 1922 in der Medizinischen Universitätsklinik zu Breslau, wo Cholecystitis festgestellt wurde, 1923 im Versorgungslazarett in Breslau, 1924 Aufnahme in der Medizinischen Abteilung des Allerheiligenhospitals (Primärarzt Prof. Dr. Erckl e n t z). Während

derAnfälle will Patient öfters gelb gewesen sein. Mittelgroßer, blasser Mann in gutem Kräfte- und Ernährungszustand. Leber nicht vergrößert, stumpfrandig, leicht druckempfindlich. Bilirubin—, Urobilin —, Urobilinogen —, van den Bergh direkt —, indirekt +, Senkungsreaktion 17 mm, Blutzucker 0,069 g %.

Diagnose: Pericholecystitis mit schwerer Cholecystitis und progredienter Parenchymschädigung (Hepatose).

4. August Sch., 56 Jahre. Arbeiter. **Krankenvorgeschichte:** Keine Geschlechtskrankheiten. Alkoholabusus wahrscheinlich. Plötzliches Auftreten von Gelbsucht am ganzen Körper. Juckreiz. Appetit- und Schlaflosigkeit. Stuhlgang hart und von weißer Farbe. Großer kräftiger Mann in gutem Ernährungszustand. Haut gelblich verfärbt, mit vielen Kratzeffekten. Leber um Handbreit vergrößert bis 2 Querfinger unterhalb des Nabels, hart, leicht höckrig. Bilirubin +, Urobilin +, Urobilinogen —, Millon —, van den Bergh direkt +++, indirekt +++. Absorption stark, Bilirubinzahl 35. Blutzucker am 2. Tag 0,07 g %, am 5. Tag 0,0985 nach Traubenzuckerinfusion, am 6. Tag 0,097 g %. Patient verfällt immer mehr, am 10. Tag Exitus letalis. Sektion verboten.

Diagnose: Lebercirrhose mit Parenchymschädigung bis zur Ausbildung der Hepatargie.

5. Josef Sch., 45 Jahre. Feuerwehrmann. **Krankenvorgeschichte:** November 1924 dumpfe Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend, die nach dem Rücken ausstrahlten, gelegentlich sich akut verstärkend ohne typische Koliken. Stuhl angehalten, lehmfarbig. Einige Tage später Gelbfärbung mit Juckreiz. Im Januar 1925 wieder Gelbsucht, und zwar nach Essen eines Herings, der erbrochen wurde. Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustande. Leber überragt den Rippenbogen um $3^1/_2$ bis 4 Querfinger, schmerzhaft. Bilirubin +, Urobilin —, Urobilinogen —, Millon —, van den Bergh direkt ++, indirekt ++, Bilirubinzahl 12. Blutzucker am 2. Tage 0,0635 g %, am 9. Tage nach mehrfachen Traubenzuckerinfusionen 0,11 g %. Patient ist inzwischen auch abgeblaßt, subjektives und objektives Wohlbefinden, sodaß am 12. Tag Entlassung erfolgen kann.

Diagnose: Alimentäre Intoxikation mit akuter Leberschädigung bei wahrscheinlich chronischer Cholangitis.

6. Bertha Pr., 32 Jahre. **Krankenvorgeschichte:** Auf Grund eines Diätfehlers Auftreten von Gelbsucht. Mittelgroße Patientin in mäßigem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute ikterisch verfärbt. Leber um 2 Querfinger vergrößert. Bilirubin ++, Urobilin +, Urobilinogen ++, Millon —, Senkungsreaktion **11 mm.** Van den Bergh direkt prompt ++, indirekt ++, Absorption stark, Bilirubinzahl 12 bis 10. Blutzucker am Anfang 0,047 g %, nach 100 ccm Traubenzuckerinfusion am 9. Tage 0,089 g %, am 14. Tage bei gleicher Therapie 0,109 g %. Gleichzeitige Entfärbung der Haut, Leber nicht mehr vergrößert, keine Klagen von Seiten der Patientin, so daß Entlassung erfolgt.

Diagnose: Alimentäre Intoxikation mit Leberparenchymschädigung (Hepatose).

7. Maria Z., 23 Jahre. **Krankenvorgeschichte:** Lues, Gonorrhoe, Ulcus molle, Bubo dextri. Auftreten von Gelbsucht während der Schwangerschaft. Schmerzen in der Lebergegend, Erbrechen, Durchfälle. Kräftige Frau in gutem Ernährungszustand. Gravidität im 9. Monat. Leber nicht vergrößert. Bilirubin +, Urobilin —, Urobilinogen —, Millon —, van den Bergh direkt ++, indirekt stark +, Blutzucker 0,07 g %. Am 3. Tag normaler Partus, am 10. Tag nach Partus Steigen des Blutzuckers auf 0,08, am 12. Tage 0,1 g %. Dabei auch Entfärbung der Haut. Wohlbefinden der Patientin.

Diagnose: Hepatose während der Gravidität.

8. A. H., 24 Jahre, Ärztin. **Krankenvorgeschichte:** Diätfehler bei schlechter Ernährung. Akutes Auftreten von Gelbsucht; Schmerzhaftigkeit der Leber, die um 2 Querfinger vergrößert ist. Bilirubin ++, Urobilin +, Urobilinogen —, Millon +. Blutzucker am Anfang 0,051 g %, später nach Traubenzuckerzufuhr 0,11, am 12. Tag 0,138 g %. Gleichzeitige Entfärbung. Keine Schmerzen. Wohlbefinden.

Diagnose: Alimentäre Intoxikation bei durch schlechte Ernährung anfälliger Leber mit Parenchymschädigung (Hepatose). (Anmerkung: Bittorf und v. Falkenhausen[57]) beschreiben ähnliche Fälle, wobei erhebliche Gewichtsabnahme mit ziemlicher Lebervergrößerung einhergeht. Kein Icterus, keine Urobilinurie, dagegen konnten beide schon nach 50 g Laevulose erhebliche Laevuloserie feststellen. Als Ursache sind

Ernährungsschädigungen, wie sie die mangelhafte Kriegs- und Nachkriegskost mit sich brachte, anzusehen.)

9. Amanda W., 20 Jahre. Stenotypistin. **Krankenvorgeschichte:** Nach Frühgeburt Auftreten von Gelbsucht. Mittelgroße Frau in gutem Kräftezustand. Leber nicht vergrößert. Bilirubin +, Urobilin +, Urobilinogen +, Millon +, van den Bergh direkt +, indirekt +. Blutzucker 0,07 g, nach Traubenzuckerinfusion 0,132 g % (am 10. Tage), dabei Entfärbung der Haut. Subjektives und objektives Wohlbefinden.

Diagnose: Hepatose post partum.

10. Gertrud T., 25 Jahre. **Krankenvorgeschichte:** Erkrankt mit Schmerzen in der Lebergegend. Durchfälle wechseln ab mit Obstipation. Allgemeine Gelbfärbung, Leber um 3 Querfinger vergrößert. Bilirubin +, Urobilin +, Urobilinogen +, Millon +, Senkungsaktion 11 mm. Van den Bergh direkt prompt ++, indirekt +++. Absorption stark, Bilirubinzahl 8 bis 10. Blutzucker am Anfang 0,07 g %, nachTraubenzuckerinfusionen am 7. Tage 0,14 g %, am 9. Tage 0,085 g %, am 10. Tage nach Traubenzuckerzufuhr 0,157 g %, am 11. Tage 0,093 g %, am 12. Tage 0,095 g %, am 13. Tage 0,079 g %, am 15. Tage 0,078 g %, nach Traubenzuckerzufuhr am 17. Tage 0,11 g %, darauf wieder 0,08 g %, am 22. Tage 0,065 g %. Patientin klagte an diesem Tage über besonders heftige Schmerzen in der Lebergegend, ist sehr unruhig und zeitweise benommen, dabei Foetor hepaticus; am 24. Tage leichte Besserung. Blutzucker gestiegen nach der üblichen Therapie auf 0,101 g %. Blutzucker bleibt jetzt normal und beträgt am Entlassungstag 0,092 g % (50.Tag). Gleichzeitig ist allmähliche Besserung eingetreten, Icterus ist verschwunden. Schmerzen sind nicht mehr vorhanden.

Diagnose: Schwerste alimentäre Intoxikation mit Leberparenchymschädigung (Hepatose). Subakute Leberatrophie (geheilt).

11. Margarete D., 17 Jahre. Hausangestellte. **Krankenvorgeschichte:** Anfang Juli 1924 erkrankt an Mattigkeit und Appetitlosigkeit. Dabei Auftreten von Gelbsucht mit starkem Juckreiz. Urin bierbraun, Stuhl tonfarben, Leber um 4 Querfinger vergrößert. Leberrand hart, nicht druckschmerzhaft. Am Thorax verschiedentlich Hautblutungen. Bilirubin +, Urobilin +, Urobilinogen —, Millon +, van den Bergh direkt

++, indirekt +, Senkungsreaktion 4 mm. Blutzucker 0,06 am Anfang, am 5. Tage 0,073, nach mehrfachen Traubenzuckerinfusionen 0,09 g % am 7. Tage. Drei Tage später wieder 0,075 g %. Trotz mehrfacher Traubenzuckerzufuhr bleibt der Blutzucker niedrig. Am 21. Tage 0,079 g %, am 35. Tage 0,077 g %, Status ist unverändert, endlich leichte Besserung am 43. Tage und Abblassung. Blutzucker 0,097 g %, am 50. Tage 0,111 g %. Die Entfärbung macht weitere Fortschritte, vollständige Abblassung. Wohlbefinden, sodaß Entlassung erfolgen kann.

Diagnose: Schwerste Hepatose mit Icterus.

12. Jakob J., 42 Jahre. Handelsmann. **Krankenvorgeschichte:** 1905 Typhus. Alter von 20 Jahren Infectio luetica. 1923 Gelenkrheumatismus. Nach Diätfehler gelblich-grünes Erbrechen, heftige Schmerzen in Leber- und Magengegend, die nach dem Rücken ausstrahlen. Darauf Auftreten von Gelbsucht. Mittelgroßer Mann in schlechtem Kräfte- und Ernährungszustand. Leber überragt den Rippenbogen um $1^1/_2$ Querfinger. Bilirubin +, Urobilin ++, Urobilinogen ++, Millon +, Senkungsreaktion 48 mm. Van den Bergh direkt +, indirekt++, verzögert, Absorption stark. Blutzucker 0,078 g % am Anfang, am 3. Tage 0,096 g %, am 9. Tage 0,095 g %. Am Entlassungstag 0,1 g % bei der üblichen Therapie. Icterus verschwunden, Leber grade unterm Rippenbogen fühlbar, Wohlbefinden.

Diagnose: Hepatose mit Icterus bei Lues.

13. Mathilde H., 65 Jahre. **Krankenvorgeschichte:** Mit 47 Jahren Unterschenkelgeschwür, das sie 24 Jahre lang hatte. Nach zehnmonatlicher Behandlung in unserer chirurgischen Abteilung fiel es auf, daß Patientin blasser wurde. Es wurde bei uns nach der Verlegung Anaemia perniciosa festgestellt. Nach fünfmonatlicher Behandlung u. a. in letzter Zeit mit mehreren Neisser'schen Arsenstößen plötzliches Auftreten von Gelbsucht. Leber überragt um drei Querfinger den Rippenbogen und ist auf Druck schmerzhaft. Bilirubin+, Urobilin+, Urobilinogen +, Millon +, Senkungsaktion 78 mm. Van den Bergh direkt ++, indirekt in zweiter Phase ++, Bilirubinzahl 10, Absorption stark. Blutzucker am 2. Tage nach Auftreten des Icterus 0,06 g %, am 4. Tage 0,065 g %, nach mehrfachen intravenösen Gaben von Icterosan-Glucose Steigen des

Blutzuckers auf 0,086 g %, später Abblassen der Hautfarbe, Verkleinerung der Leber bis zum Rippenbogen,Wohlbefinden, Blutzucker dabei 0,11 g %.

Diagnose: Hepatose nach Arsen mit Icterus.

14. Emil R., 65 Jahre. Arbeiter. **Krankenvorgeschichte:** Potus zugegeben, weicher Schanker. Berufsmäßige Beschäftigung mit Bleifarben. 1925 Magen- und Darmbeschwerden. Vor 8 Wochen Anschwellung des Leibes. Kräftiger Mann in mäßigem Ernährungszustande. Abdomen nicht druckempfindlich. Starke Undulation und Dämpfung der unteren Partien. Leber nicht vergrößert. Urobilin +, Urobilinogen +, Bilirubin —, Senkungsaktion 15 mm. Blutzucker am 2. Tage 0,068 g %, nach Traubenzuckerinfusion am 4. Tage 0,082 g %, am 10. Tage bei gleicher Therapie 0,132 g %, am 17. Tage 0,103 g %. Darauf erfolgt auf Wunsch bei leichter subjektiver Besserung Entlassung. Am 10. Dezember 1924 Wiederaufnahme. Blutzucker 0,06 g %. Trotz mehrfacher Traubenzuckerzufuhr am 3. Tage Exitus letalis.

Diagnose: Lebercirrhose mit Ascites ohne Icterus.

15. Karl D., 51 Jahre. Bäcker. **Krankenvorgeschichte:** Diphtherie. Keine Infektion. Alkoholabusus wird zugegeben. Seit 5 Wochen starke Anschwellung des Leibes (Ascites) und Gelbwerden, Leber um Handbreit vergrößert, scharfrandig. Urobilin +, Urobilinogen +, Bilirubin ++, Senkungsreaktion 28 mm. Van den Bergh direkt —, indirekt —, Blutzucker 0,076 g %, nach Traubenzuckerinfusionen am 15. Tage 0,103 g %, am 30. Tage 0,13 g %. Dabei Verschwinden des Icterus, Leber ist nur noch um drei Querfinger vergrößert, subjektives Wohlbefinden. Daher auf eigenen Wunsch Entlassung.

Diagnose: Lebercirrhose mit Ascites und Icterus.

16. Hans L., 16 Jahre. Arbeiter. Familienanamnese o. B. Plötzliches Auftreten von Schmerzen in der rechten Bauchseite, die krampfartig sind, Erbrechen, schwache Gelbfärbung. Schwächlich gebauter junger Mann in reduziertem Ernährungszustande. Bei Palpation der rechten Seite starke Schmerzhaftigkeit in der Ileocökalgegend und im Hypochondrium (Enteritis der Ileocökalgegend). Leber nicht vergrößert. Urobilin +, Urobilinogen +, Bilirubin —, Senkungsreaktion 32 mm. Blutzucker am 3. Tage 0,076 g %, am 12. Tage nach

Traubenzuckerzufuhr 0,103 g %, am 15.Tage wieder 0,0803 g %, am 24. Tage trotz wiederholter Traubenzuckerinfusionen 0,086 g %, am 26. Tage 0,125 g %. Die Beschwerden sind geschwunden. Der Icterus besteht fort. Es erfolgt auf eigenen Wunsch aus äußeren Gründen Entlassung.

Diagnose: Hepatose mit Icterus nach Enteritis.

17. Georg N., 41 Jahre. Kaufmann. **Krankenvorgeschichte:** Als Kind Masern und Scharlach. Mit 30 Jahren Pleuritis. Mit 40 Jahren Gonorrhoe. Plötzlich trat um diese Zeit herum Gelbfärbung ein. Stuhl tonfarben. Mittelgroßer Mann in mäßigem Kräfte- und Ernährungszustande. Haut und sichtbare Schleimhäute stark ikterisch verfärbt. Leber um 3 Querfinger vergrößert, auf Druck nicht schmerzhaft. Urobilin +, Urobilinogen ++, Bilirubin ++, Millon +. Senkungsreaktion 5 mm. Van den Bergh ++, Blutzucker 0,084 g %. Es besteht leichte Benommenheit mit Foetor hepaticus. Trotz mehrfacher Traubenzuckerinfusionen bleibt Blutzucker 0,087 g % am 12. Tage. Die Leberschwellung ist vollständig zurückgegangen. Der Icterus ist geschwunden, sodaß Patient bei Wohlbefinden als geheilt entlassen werden kann.

Diagnose: Schwerste Leberparenchymschädigung (Hepatose) mit Icterus.

18. Berta L., 55 Jahre. **Krankenvorgeschichte:** Als Kind immer schwach gewesen. Erste Menses mit 17 Jahren. Eine Zeitlang wurde sie wegen Gallensteinerkrankung (Cholelithiasis) behandelt. Anfang März 1925 in der Maxklinik Breslau Icterus, Diagnose unbekannt. Von dort zu uns überwiesen. Mittelgroße Frau in mäßigem Kräfte- und Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute stark ikterisch. Leber ganz wenig vergrößert. Bilirubin +, Urobilin —, Urobilinogen —, Millon +, Senkungsreaktion 9 mm. Van den Bergh direkt +, indirekt ++, Absorption stark, Bilirubinzahl 20. Blutzucker am 3. Tage 0,045 g %, nach Traubenzuckerzufuhr 0,07 am 6. Tage, trotz täglicher Traubenzuckerinfusion mit Blutzucker von 0,1 g % bleibt Status unverändert. Icterus besteht in unverminderter Stärke fort, bis Exitus letalis eintritt.

Sektion: Gallengangscarcinom mit biliärer Cirrhose, Parenchymschädigung also autoptisch bestätigt.

19. bis 21. Es handelt sich um Vergiftungen mit Knollenblätterschwamm, die ich nur in bezug auf den Blutzucker

streifen will, indem ich auf die demnächst erscheinende von Dr. Steinbrinck und Dr. Münch verfaßte Arbeit hinweise.

19. Helene K. Blutzucker am 1. Tage 0,068 g %, steigt nach Traubenzuckerinfusionen, die täglich gemacht werden, auf 0,085 g %, bei der Entlassung nach kurzer Zeit 0,1 g %.

Diagnose: Hepatose nach Vergiftung mit Knollenblätterschwamm.

20. Berta B. Blutzucker am 1. Tage 0,066, am 2. Tage 0,0725, am 3. Tage 0,005, am 4. Tage 0,065 g %, trotz täglicher Traubenzuckerzufuhr.

Diagnose: Hepatose nach Vergiftung mit Knollenblätterschwamm.

21. Walther B. Blutzucker 0,045, nach Traubenzuckerinfusionen 0,092, am 3. Tage 0,1, am 4. Tage 0,08 g %.

Diagnose: Hepatose nach Vergiftung mit Knollenblätterschwamm.

Nachdem wir gesehen haben, daß die Leberparenchymschädigungen mit Hypoglykaemie einhergehen können, glaube ich nach unseren Beobachtungen an der Abteilung annehmen zu können, daß die Blutzuckerbestimmung für Leberkrankheiten außerordentlich wichtig ist, besonders für diagnostische und prognostische Zwecke und eine gute Funktionsprüfung für solche Schädigungen darstellt, die bei derartigen Fällen empfohlen werden kann, woraus sich dann von selbst die Therapie in unserem Sinne ergibt.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Ercklentz für die Überlassung des Themas meinen Dank auszusprechen. Besonderen Dank schulde ich Herrn Oberarzt Dr. Walther Steinbrinck für die gütige Anregung und Durchsicht der Arbeit.

Literatur.

1. C. Eckardt zitiert nach Fischler: Pathologie und Physiologie der Leber. Verlag: J. Springer, Berlin. 1925.
2. Salkowski: Archiv für Physiologie 1890.
3. Moleschott: Untersuchungen über die Bildungsstätte der Galle. Archiv für physiologische Heilkunde. Band 11, 1852
4. Johannes Müller: Handbuch der Physiologie des Menschen. IV. Auflage, Koblenz, 1844.
5. O. Minkowski: Über den Einfluß der Leberstirpation auf den Stoffwechsel. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Band 21, 1886.
6. Tangl und Vanghan Hartley: Über den Einfluß der Leberexstirpation auf den Blutzuckers. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie, Band 61, 1895.
7. F. C. Mann and T. B. Magath: Studies of the liver, III. Arch. of int. med. 1922, August.
8. Strauß: Berliner Klinische Wochenschrift Nr. 51, 1906.
9. Bauer: Wiener Medizinische Wochenschrift Nr. 1 und 52, 1906.
10. Matthes: Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Seite 418.
11. Schirokauer: Zur Funktionsprüfung der Leber. Zeitschrift für klinische Medizin, 1913, Bd. 78.
12. Tachau: Alimentäre Hyperglykaemie. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1911, Bd. 104, S 437.
13. Schwab: Beitrag zur Funktionsprüfung der Leber. Zeitschrift für klinische Medizin, 1919, Bd. 87, S. 62.
14. Eisner und Forster: Zur alimentären Hyperglykaemie und Glykosurie. Berliner KlinischeWochenschrift 1921, Nr. 30, S. 839.
15. Traugott: Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckerzufuhr und dessen Bedeutung für die Leberfunktion. Klinische Wochenschrift Nr. 18, 1922.
16. Kahler und Machold: Über das Verhalten des Blutzuckers nach Einnahme von Galaktose. Wiener klinischeWochenschrift Nr. 18, 1922.
17. Bandonin: Zitiert nach Lepehne: Die Leberfunktionsprüfung. Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiet der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, VIII. Band, Heft 4.
18. Lepehne: Siehe ebenda.
19. Isaak: Theoretisches und Klinisches zur Stellung der Laevulose im Stoffwechsel. Medizinische Klinik 1920, Nr. 47.

20. E. Frank: Das Verhalten des Blutzuckers nach Traubenzucker per os. Zeitschrift für physiologische Chemie 1911, Bd. 70, S. 291.

21. L. Draudt: Über die Verwertung von Laktose und Galaktose nach partieller Leberausschaltung (Eck'sche Fistel). Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 72, 1913.

22. Philippi, Michaud, Fischler: Zitiert nach Ludwig Draudt.

23. Frank und Isaak: Über das Wesen des gestörten Stoffwechsels bei Phosphorvergiftung. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 64, 1911.

24. Claude Bernard: „Neue Funktionen der Leber als zuckerbereitendes Organ des Menschen und der Tiere." Deutsch von Dr. Schwarzenbach, Würzburg, 1853.

25. Mehring: Über Diabetes mellitus. Zeitschrift für klinische Medizin. 1888 und 1889.

26. Minkowski: Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1891.

27. Fischler: Die Zentrale Läppchennecrose der Leber. Naturhistorisch-medizinischer Verein zu Heidelberg, 1914 veröffentlicht in der Münchener Medizinischen Wochenschrift.

28. Fischler: Physiologie und Pathologie der Leber. Verlag J. Springer, Berlin 1925.

29. F. Burghold: Über toxische Zustände bei Phlorrhicinanwendung und ihre Beziehung zur völligen Kohlehydratverarmung des Organismus. Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 90.

30. Junkersdorf: Beiträge zur Physiologie der Leber. 1. Mitteilung: Das Verhalten der Leber im Hungerzustand. Pflügers Archiv 186, 1921..

31. Embden: Über Zuckerbildung bei künstlicher Durchblutung der glykogenfreien Leber. Hofmeisters Beiträge, Bd. 6.

32. Fischler: Insulintherapie, hypoglykaemische Reaktion und glykoprive Intoxikation. Münchener Medizinische Wochenschrift 1923, Nr. 47.

33. Banting und Best: Zitiert nach Fischler: Pathologie und Physiologie der Leber.

34. Fischler: Siehe ebenda.

35. Fischler: Ist der Traubenzucker ein Hormon? Münchener Medizinische Wochenschrift Nr. 16, 1925.

36. Fischler und Ottensooser: Zur Theorie der Urobilinentstehung. Archiv für klinische Medizin 146. Heft 5 und 6.

37. Hans Hummel: Klinische Wochenschrift, 1924, Nr. 35.

38. H. Pribram: Betrachtungen über die Bedeutung des Eiweißstoffwechsels für die Genese innerer Krankheiten. Zentralblatt für innere Medizin 1918, Nr. 51.

39. Embden und Kraus: Über Milchsäurebildung in der künstlich durchströmten Leber. Biochemiche Zeitschrift 45, 1910.

40. Embden: Über die Wege des Kohlehydratabbaus im Tierkörper. Klinische Wochenschrift 1922.

41. Stepp: Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie, Band 114 und 119.

42. Feulgen: Zitiert nach Stepp, siehe ebenda.

43. Embden und Meyerhof: Zitiert nach Schmitz Klinische Wochenschrift 1922, Nr. 9.

44. Brugsch und Horsters: Das Insulinproblem. Klinische Wochenschrift 1925, Nr. 10.

45. Herden und Young: Zitiert nach Brugsch-Horsters. Siehe ebenda.

46. Elias und Samartino: Biochemische Zeitschrift, Bd. 117.

47. Fischler: Physiologie und Pathologie der Leber.

48. Ivar Bang: Der Blutzucker — Wiesbaden — Bergmann.

49. Geza Hetényi: Deutsche Medizinische Wochenschrift 1922, Nr. 13.

50. Camidge: Hypoglykaemie. The Lancet. 20. 12. 1924.

51. Adolf Mühling: Schädigung der Leber. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1924, Nr. 32.

52. W. Steinbrinck: Deutsche Klinische Wochenschrift, 1924, Nr. 23.

53. Eppinger: Handbuch von Kraus-Brugsch.

54. Geronne: Klinische Wochenschrift, 1922, Nr. 17.

55. A. Tietze und Winkler: Über einige Fälle von Cholangitis (Beziehungen zu den Splenomegalien und der akuten gelben Leberatrophie). Bruns Beiträge zur klinischen Chirurgie, Bd. 77, Heft 1.

56. W. Steinbrinck: Über Knollenblätterschwammvergiftung. Berliner Klinische Wochenschrift, 1921, Nr. 57.

57. Stejskal: 1. Über intravenöse Therapie und die Wirkung intravenös verabreichter hypertonischer Lösungen. Wiener Klinische Wochenschrift, 1922, Nr. 4. — 2. Grundlage der Osmotherapie.

58. Bittorf und v. Falkenhausen: Über toxische Leberschwellung gastrointestinalen Ursprungs. Archiv für klinische Medizin, 1921, 135. Band, Heft 5 und 6.

Übersicht der angeführten Fälle.

Name	Diagnose	Blut			Urin			
		Bilirubinzahl	Senkungsreaktion	Blutzucker g %	Bilirubin	Urobilin	Urobilinogen	Tyrosin
1. Berta L.	Sektionsbefund: Gallengangcarcinom mit biliärer Cirrhose. Parenchymschädigung also autoptisch bestätigt.	20	mm 9	3 Tg. 0,045 6. " 0,07 12. " 0,1	++	—	—	+
2. Walter B.	Hepatose nach Pilzvergiftung			1. " 0,045 2. " 0,092 3. " 0,1 4. " 0,08		+	+	+
3. Berta P	Alimentäre Intoxication mit Leberparenchymschädigung (Hepatose)	10—12		Am Anf. 0,047 9. Tg. 0,089 14. " 0,109	++	+	++	—
4. Anna H.	Auf Cholelithiasis aufgepfopfte Leberparenchymschädigung (Hepatose)		28	3. " 0,055 6. " 0,05 33. " 0,1	++	+	++	+ — —
5. A. H.	Alimentäre Intoxication bei relativ schlechter Ernähr. mit Parenchymschädig. (Hepatose)			Am Anf. 0,051 später 0,11 12. Tg. 0,138	+	+	—	± ± —
6. Mathilde H.	Hepatose nach Arsen mit Icterus	10		2. " 0,06 4. " 0,055 10. " 0,086 15. " 0,11	+	+	+	+ + + —
7. Emil R.	Lebercirrhose mit Ascites ohne Icterus		15	2. " 0,06 3. " 0,068 4. " 0,082 10. " 0,132 17. " 0,103	+	+	+	
8. Margarete D.	Schwerste Hepatose mit Icterus		4	Am Anf. 5. Tg. 0,06 7. " 0,073 10. " 0,09 21. " 0,075 35. " 0,079 43. " 0,097 50. " 0,111	+	+	—	+ + + + + + ± —
9. Joseph Sch	Alimentäre Intoxication mit akuter Leberparenchymschädigung bei wahrscheinlich chronischer Cholangitis	12		2. " 0,0635 9. " 0,11	+	—	—	—
10. Berta B.	Hepatose nach Pilzvergiftung	4		1. " 0,065 2. " 0,0725 3. " 0,065 4. " 0,065		+	—	+
11. Anna M.	Intestinale, alimentäre Intoxication mit Hepatose	6—8		Am Anf. 0,0635 3 Tg. 0,098 4. " 0,114 10. " 0,102	—	+	—	± —

Name	Diagnose	Blut			Urin			
		Bilirubinzahl	Senkungsreaktion	Blutzucker g %	Bilirubin	Urobilin	Urobilinogen	Tyrosin
12. Gertrud T.	Schwerste alimentäre Intoxication mit Leberparenchymschädigung (Hepatose). Subacute Leberatrophie	8—10	mm 11	AmAnf. 0,07 7.Tg. 0,14 9. " 0,085 10. " 0,157 11. " 0,093 12. " 0,095 13. " 0,079 15. " 0,078 17. " 0,11 19. " 0,08 22. " 0,065 24. " 0,101 50. " 0,092	+	+	+	+ + + + + + + + + + + +
13. H. K.	Hepatose nach Pilzvergiftung	5		1. " 0,068 3. " 0,085 10. " 0,1		—	—	±
14. Georg H.	Pericholecystitis mit schwerer Cholecystitis u. progredienter Parenchymschäd. (Hepatose)		17	0,069	—	—	—	—
15. August Sch.	Lebercirrhose mit Parenchymschädigung bis Hepatargie			2. " 0,07 5. " 0,0985 6. " 0,097	+	+	—	—
16. Maria Z	Hepatose während Gravidität			1. " 0,07 10. " 0,08 12. " 0,1	+	—	—	+ + —
17. Amanda W.	Hepatose post partum			2. " 0,07 10. " 0,132	+	+	+	+
18. Hans L.	Hepatose mit Icterus nach Enteritis		32	3. " 0,076 12. " 0,103 15. " 0,0803 24. " 0,086 26. " 0,125	—	+	+	+
19. Karl D.	Lebercirrhose mit Ascites und Icterus		28	AmAnf. 0,076 15.Tg. 0,103 30. " 0,13	++	+	+	+
20. Jakob J.	Hepatose mit Icterus bei Lues		48	AmAnf. 0,078 3.Tg. 0,096 9. " 0,095 20. " 0,1	++	+	+	+ — + —
21. Georg N.	Schwerste Leberparenchymschädigung mit Icterus		5	AmAnf. 0,084 12.Tg. 0,087	++	+	+	+ ±

Lebenslauf.

Geboren am 9. September 1900 zu Breslau als Sohn des Oberapothekers Franz Kaffler, besuchte ich mit 6 Jahren die Städtische Realschule am Nikolaistadtgraben, ging dann im Jahre 1910 an das St. Matthiasgymnasium über, wo ich im Jahre 1918 die Notreifeprüfung ablegte. Vom 1. Oktober 1918 bis 30. April 1919 diente ich als Soldat beim 6. Feldartillerie-Regiment zu Breslau. Im Sommer 1919 begann ich das medizinische Studium in Breslau, studierte dann in Freiburg im Breisgau und München, um im Jahre 1924 das Staatsexamen in Breslau abzulegen. Das praktische Jahr verbrachte ich an der Medizinischen Abteilung (Primärarzt: Professor Dr. W. Ercklentz) des Allerheiligenhospitals zu Breslau.